

UNIVERSITE DE GENÈVE
INSTITUT DE PHYSIATRIE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR : K. M. WALTHARD

DIRECTEUR DE THÈSE
Dr Raymond Martin du Pan, privat-docent

L'INFLUENCE DE L'ACIDE COLAMINE-PHOSPHORIQUE SUR LE TRAVAIL MUSCULAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges Joel COHEN

DE

NEW-YORK

Thèse N° 2444

GENÈVE
IMPRIMERIE ROULET & CIE
1957

UNIVERSITE DE GENÈVE
INSTITUT DE PHYSIATRIE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROFESSEUR : K. M. WALTHARD

DIRECTEUR DE THÈSE
Dr Raymond Martin du Pan, privat-docent

L'INFLUENCE DE L'ACIDE COLAMINE-PHOSPHORIQUE SUR LE TRAVAIL MUSCULAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges Joel COHEN

DE

NEW-YORK

Thèse N° 2444



IMPRIMERIE ROULET & CIE

1957

*La Faculté de Médecine, sur le préavis
de M. le Professeur K. M. Walthard, autorise
l'impression de la présente thèse, sans pré-
tendre par là émettre d'opinion sur les pro-
positions qui y sont énoncées.*

Genève, le 11 décembre 1956.

*Le Doyen :
Eric MARTIN*

Thèse N° 2444

*To my parents for their love,
faith, and unselfishness.*

Mon humble et sincère gratitude à M. le Professeur K. M. Walthard, qui enseigne la physiothérapie et l'hydrologie-climatologie médicale, ainsi qu'à M. le Docteur Raymond Martin-du Pan, qui m'a proposé le sujet de de cette thèse et m'a constamment aidé, durant l'exécution de mon travail, par ses instructions et ses conseils inestimables.

L'influence de l'acide colamine-phosphorique sur le travail musculaire

Introduction

L'activité musculaire est caractérisée avant tout par l'effort conscient et volontaire. Les muscles se contractent et se relâchent sous l'action de l'influx nerveux venant de l'encéphale, des centres subcorticaux ou de la moelle épinière. Des influences extérieures périphériques, telles qu'un courant électrique, une excitation mécanique ou thermique, peuvent aussi provoquer, par voie de réflexe, une contraction des muscles striés.

Cette activité musculaire se signale avant tout par ses caractères physiques : conductibilité de l'excitation, force et durée de la contraction, puissance du travail, production de courants d'action, fatigabilité. Nous ne voulons pas nous étendre sur l'étude de ces manifestations qui semblent représenter, à première vue, l'essence même des fonctions des muscles.

On sait, cependant, que la contraction, comme le relâchement musculaire s'accompagnent de phénomènes chimiques importants. Le muscle a son métabolisme propre, qu'ont démontré de nombreuses et minutieuses analyses biochimiques, des expériences physiologiques, thérapeutiques et toxicologiques.

Le muscle se compose de protéines (myosine et myogène), d'hydrates de carbone (glycogène, dextrine, glucose, maltose), d'inosite, de graisses, d'acide lactique, de substances puriniques (créatine, créatinine), de lipoïdes, de pigments, de sels minéraux, etc.

L'effort musculaire augmente le métabolisme basal, la consommation d'oxygène et la production d'anhydride carbonique. Le muscle semble donc travailler comme un moteur, c'est-à-dire par une réaction de combustion.

Ce ne sont pas, comme on aurait pu le supposer, les protéines qui constituent le matériel de combustion, car la quantité de produits de désintégration azotés ne s'accroît guère par le travail. Il y a tout au plus des dégagements d'ammoniaque.

C'est principalement l'oxydation du glycogène, donc sa transformation en CO_2 et H_2O , qui fournit l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Or, cette oxydation se fait par une chaîne de réactions dont les plus importantes comportent des phosphorylations.

Rappelons très schématiquement comment ces réactions ont lieu : le glycogène se transforme en composés phosphorés par des phosphorylations successives. Ces composés phosphorés se transforment à leur tour en acide pyruvique, qui se dégrade finalement en CO_2 et H_2O .

Les phosphorylations nécessitent de l'acide adénosine-triphosphorique (ATP) et des phosphates inorganiques qui se trouvent dans le tissu musculaire.

L'ATP peut libérer de l'énergie en se transformant en ADP (adénosine-diphosphorique) et en ions $\text{PO}_4^{''}$. C'est cette énergie qui est utilisée directement au niveau de la fibre musculaire pour sa contraction. Les ions $\text{PO}_4^{''}$, eux, entrent dans la formation des composés phosphorés à partir du glycogène. Ces composés, en se dégradant, permettent à leur tour de resynthétiser de l'ATP à partir de l'ADP libéré lors de la contraction musculaire.

L'ATP n'intervient pas seulement dans le métabolisme musculaire ; il constitue aussi un réservoir d'énergie sous forme chimique pour le métabolisme général de l'organisme. Le muscle dispose en outre d'une autre réserve d'énergie sous forme de phosphocréatine. Cette dernière peut en effet céder son groupement phosphate pour la transformation de l'ADP en ATP.

Considérons un autre point du métabolisme musculaire en relation avec les composés phosphoriques. On sait qu'en cas d'oxygénation insuffisante du muscle, l'acide pyruvique ne peut plus s'oxyder en CO_2 et H_2O (précisément par manque d'oxygène) ; il se réduit alors en acide lactique. Lors d'un grand effort musculaire, le métabolisme accru provoque un manque d'oxygène, et l'acide lactique s'accumule dans le tissu musculaire. C'est cette accumulation qui provoque le sentiment de fatigue. Dès que l'oxygénation redevient suffisante (période de repos) la majeure partie de l'acide lactique se retransforme en glycogène et ce, par l'intermédiaire des composés phosphoriques.

Le rôle des composés phosphoriques est donc primordial non seulement dans le travail musculaire mais aussi dans la restauration du muscle après l'effort. Il n'est donc pas étonnant que l'on ait eu l'idée, de longue date, d'administrer des composés phosphoriques pour augmenter l'énergie musculaire.

De nombreux auteurs (*Emden, Meyerhof, Sachs, Machler, Hinsberg, etc.*), ont vu un accroissement plus ou moins considérable de l'efficiencia et de l'énergie musculaire à la suite de l'administration de produits phosphorés.

H. Herxheimer a remarqué que l'apport de phosphate primaire de soude (recrésal) augmente beaucoup les performances physiques et diminue ou retarde la sensation de fatigue musculaire.

N. Riabuschinski a pu accroître l'énergie musculaire par l'administration de petites doses de phosphates.

De leur côté, *W. E. Keller* et *P. Sauser-Hall* ont souligné la valeur stimulante du phosphore sur le travail et l'effet excellent du CPhos (sel sodique de l'acide α oxybenzylphosphinique).

C'est ce même CPhos dont *Martin-du Pan* a étudié l'action tonifiante et énergétique sur des soldats bien portants. Il a employé pour cette expérience la bicyclette ergométrique (voir plus loin) et a mesuré le travail fourni, ainsi que la pression sanguine et le pouls. De ses recherches il ressort également que le CPhos améliore la force physique, accroît la durée de l'effort, procure une sensation de vigueur et de bien-être, diminue la fatigabilité. Il faut y ajouter que cette préparation — comme la plupart des composés phosphoriques — est un tonique, une substance de soutien, mais pas un excitant.

Cette valeur tonifiante et énergétique incontestée du phosphore nous a incité à étudier une autre préparation organique, l'acide colamine-phosphorique.

Méthode d'examen

Cependant, avant de parler de nos expériences, nous voulons consacrer quelques lignes à l'analyse de la technique que nous avons employée.

On peut recourir à divers procédés pour analyser l'effort et le travail musculaire.

Parmi ceux-ci, mentionnons la méthode calorimétrique qui détermine le nombre de calories produit en dosant la quantité d'oxygène absorbée et la quantité d'anhydride carbonique expiré : on calcule ensuite l'énergie fournie d'après le quotient respiratoire.

Il existe ensuite divers appareils pour mesurer le travail fourni (ergomètres). Citons ici le treuil à tambour et la *bicyclette ergométrique*. C'est cette dernière qui a été utilisée par *Martin-du Pan*, et c'est elle aussi que nous avons employée pour nos expériences.

Aussi voulons-nous brièvement décrire cet appareil.

Il s'agit d'une bicyclette sans roues dont les pédales mettent en mouvement un tambour aplati muni d'une ceinture-frein ; à l'un des bouts du frein est attaché un poids et l'autre est relié à un ressort fixé à un cadran. Si l'on met le tambour en mouvement, le frein produit du frottement, la ceinture se déplace dans le sens de la rotation et le chiffre marqué sur le cadran diminue d'une quantité équivalente à la force du frottement. Ainsi la résistance sera égale à la différence entre le poids suspendu et le chiffre indiqué sur le cadran.

La quantité de travail fourni est donc donnée par l'équation :

$$T = fxd$$

T = travail

f = résistance du frottement

d = distance parcourue par un point de la circonférence
du tambour

= circonférence $\times$ nombre de rotations.

Nos expériences

Dans nos expériences nous avons employé une nouvelle préparation phosphorique, *l'acide colamine-phosphorique*.

Jusqu'à présent on s'est servi tantôt de sels phosphoriques inorganiques, tantôt de composés organiques d'acide phosphorique — glycérophosphates, sels de l'acide phosphinique (C phos), tonophosphane, phosélite, etc. ; tous ces produits sont certes des tonifiants généraux et énergétiques, ils ont une valeur dynamogénique

incontestable dans le traitement de l'asthénie, dans les états de faiblesse et de convalescence ; leur action ressemble beaucoup à celle de bien des toniques et des reconstituants.

Nous avons choisi pour nos expériences *l'acide colamine-phosphorique* (ACP), dont la présence dans les humeurs de l'organisme indique bien le rôle physiologique.

Afin de juger l'action de l'ACP sur le travail musculaire, nous avons soumis à l'épreuve suivante 18 hommes âgés de 22 à 42 ans : chaque sujet était appelé à pédaler jusqu'à épuisement sur une bicyclette ergométrique de Fleisch, au rythme de 60 révolutions par minute (mesuré par un métronome). Le travail fourni était de 280 watts par minute.

Lors de l'essai initial, le sujet pédalait jusqu'à ce qu'il ne puisse plus suivre le rythme du métronome ; l'exercice était repris au bout d'une demi-heure. Dans un second essai pratiqué un à deux jours plus tard, chaque individu pédalait de nouveau jusqu'à ce qu'il ne puisse plus suivre le rythme du métronome. Il recevait alors, à titre de placebo, 2 cc. de sérum physiologique injectés dans le deltoïde, puis répétait, une demi-heure plus tard, l'exercice au rythme du métronome.

Enfin, dans un troisième essai pratiqué de nouveau un à deux jours plus tard, chaque sujet, après avoir pédalé sur la bicyclette ergométrique, recevait dans le deltoïde 20 mg. d'ACP dissous dans 2 cc. de solution isotonique. Une demi-heure plus tard, il pédalait à nouveau jusqu'à ce qu'il ne puisse plus suivre le rythme du métronome.

Résultats

Les résultats de nos expériences sont notés sur le tableau I. Les trois premières colonnes intitulées « néant » se rapportent au premier essai. Les chiffres de la première colonne représentent la durée du premier exercice de chaque sujet ; les chiffres de la seconde colonne, la durée de l'effort une demi-heure plus tard, et ceux de la troisième colonne la différence des « temps » entre les exercices. Les trois colonnes suivantes, intitulées « Placebo », se rapportent au second essai effectué, cette fois-ci, avant et après que les sujets aient reçu du sérum physiologique.

Le troisième groupe de trois colonnes intitulé « Ac. colamine-phosphorique » donne les résultats du troisième essai effectué avant et après injection d'acide colamine-phosphorique.

Dans la colonne K nous avons noté la performance moyenne calculée en additionnant les temps D et G et en divisant la somme par 2. Cette valeur nous permet de comparer les deux expériences effectuées avec le placebo ou l'acide colamine-phosphorique et d'en déduire l'amélioration éventuelle due à l'injection d'ACP.

Cette amélioration est calculée en soustrayant de la différence I la différence F. Par exemple, pour MDP, nous avons —13 secondes comme différence entre les deux performances effectuées avec le placebo et +35 secondes entre les deux performances effectuées avec l'acide colamine-phosphorique. L'amélioration due à l'acide colamine-phosphorique, comparée au placebo sera donc de 48 secondes.

Pour ramener enfin toutes ces améliorations à un même facteur, nous avons calculé ces dernières en pour cent (M), selon la formule :

$$M = \frac{L \times 100}{K.}$$

Si nous considérons les colonnes A, B et C, huit sujets ont pédalé moins longtemps au deuxième essai qu'au second, ce qui peut être attribué à la fatigue du premier essai. En revanche, neuf sujets ont pu pédaler plus longtemps que la première fois, sans doute parce qu'ils avaient trouvé le moyen de le faire avec moins de fatigue. Enfin, un sujet pédala pendant exactement le même temps. L'examen des colonnes D, E et F montre que cette fois sept sujets se sont épuisés plus rapidement au deuxième essai qu'au premier ; il s'agissait en général des mêmes que pour la première épreuve. Huit sujets ont pu pédaler plus longtemps que la première fois. Cependant, ces différences positives sont très petites et si on les compare aux différences négatives, elles sont négligeables. Trois sujets n'ont pas montré de différence entre le premier et le deuxième essai. Le placebo n'a donc pas d'action positive directe, ni indirecte (par influence psychique) sur le rendement musculaire.

Si nous comparons les colonnes D, E, F avec les colonnes G, H et I, la différence est frappante. Un sujet seulement montre une

ERGOMÉTRIE

TABLEAU I

Sujet	Avant A	Néant Après 1/2 Hr. B	Diff. C	Placebo		Ac. Colamine phosp.		Perfor- mance moyenne K	Amélioration			
				Avant D	Après E	Diff. F	Avant G		Après H	Diff. I	totale L	% M
MDP	1'25"	1'25"	0	1'23"	1'10"	-13"	1'25"	2'00"	+35"	84"	48"	57
DA	1'20"	1'22"	+ 2"	1'23"	1'05"	-18"	1'24"	1'40"	+16"	84"	34"	40,5
CO	2'10"	2' 25"	+15"	2'00"	2'00"	+ 7"	2'08"	2'40"	+32"	124"	25"	20,2
ME	1'15"	1'05"	-10"	1'12"	0'58"	-14"	0'58"	1'05"	+ 7"	65"	21"	32,3
GO	4'10"	3'45"	-25"	3'37"	3'30"	- 7"	3'25"	4'44"	+79"	211"	86"	40,6
FP	3'40"	4'05"	+25"	4'42"	4'44"	+ 2"	4'55"	5'40"	+45"	289"	47"	16,2
FA	2'40"	2'10"	-30"	1'40"	1'40"	0	2'10"	2'37"	+27"	145"	27"	18,6
RI	1'05"	1'20"	+15"	1'20"	1'25"	+ 5"	1'00"	1'20"	+20"	70"	15"	21,4
SC	0'45"	0'49"	+ 4"	0'47"	0'47"	0	0'55"	0'50"	- 5"	51"	5"	-9,2
KA	1'25"	1'20"	- 5"	1'12"	1'25"	+13"	1'07"	1'27"	+20"	69"	7"	10,1
BA	1'53"	1'14"	-39"	1'42"	1'42"	0	1'50"	2'18"	+28"	106"	32"	30
WE	1'20"	1'30"	+10"	1'13"	1'15"	+ 2"	1'15"	1'44"	+29"	74"	30"	40
BL	2'15"	2'00"	-15"	1'48"	1'52"	+ 4"	1'58"	2'05"	+ 7"	113"	12"	10
FEP	1'43"	1'05"	-38"	1'15"	1'00"	-15"	1'30"	1'50"	+20"	83"	27"	32,2
LU	0'40"	0'45"	+ 5"	0'57"	1'00"	+ 3"	0'50"	1'15"	+25"	53"	22"	41,5
BE	1'30"	1'45"	+15"	1'30"	1'35"	+ 5"	1'40"	2'00"	+20"	85"	15"	17,5
CO	3'04"	2'48"	-16"	4'05"	3'10"	-55"	3'05"	3'35"	+20"	240"	75"	33
FE	4'10"	5'05"	+55"	6'35"	6'30"	- 5"	3'40"	4'40"	+60"	312"	65"	21

$$K = \frac{D + G}{2}$$

$$L = I - F$$

$$M =$$

$$\frac{L \cdot 100}{K}$$

différence négative entre le premier et le deuxième essai. Précisons qu'il s'agit d'un étudiant qui avait quelque difficulté à maintenir un rythme régulier sur l'ergomètre ; ses résultats ne peuvent donc être considérés comme parfaitement exacts. Tous les autres sujets ont un rendement plus élevé après l'injection d'ACP.

Notons que les temps observés lors de l'essai D et de l'essai G sont sensiblement les mêmes (sauf chez le sujet CO, qui est d'ailleurs un adolescent qui semblait montrer à première vue des tendances cyclothymiques). Quant au sujet FE, l'essai avec l'ACP fut fait pendant qu'il souffrait d'un état grippal.

L'examen des deux dernières colonnes du tableau I, dans lequel sont enregistrées les améliorations, soit totales, soit calculées en pour cent, met bien en évidence l'action favorable de l'ACP sur l'effort physique. En effet, excepté sur un sujet, l'amélioration du rendement obtenu par cette substance varie de 10 % à 57 %, ce qui donne chez nos 18 hommes une moyenne de 25 %.

Analyse statistique

Pour vérifier la validité de nos conclusions, nous avons soumis les résultats de nos tests à une analyse statistique.

Nous désignons par x les différences de la colonne F et par y celles de la colonne I, i variant de 1 à N ($N =$ nombre de sujets $= 18$).

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_{18}}{18} = \frac{\sum_{i=1}^N}{N}$$

$$\bar{Y} = \frac{Y_1 + Y_2 + Y_3 + \dots + Y_{18}}{18} = \frac{\sum_{i=1}^N y_i}{N}$$

Pour évaluer l'écart entre les moyennes x et y , on calcule le nombre t suivant la formule :

$$t = \frac{|\bar{Y} - \bar{X}|}{s} \sqrt{\frac{N}{2}}$$

s désigne la variabilité des valeurs X_i et Y_i à l'intérieur des colonnes F et I, et se calcule suivant les formules :

$$W = \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2 + \sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2$$

$$s = \sqrt{\frac{W}{2N - 2}}$$

W est une mesure de dispersion des valeurs individuelles X_i et Y_i autour des moyennes $\bar{x}$ et $\bar{y}$.

Dans notre expérience :

$$\bar{x} = - 4, 778$$

$$\bar{y} = + 28, 056$$

$$N = 18$$

$$W = 9208, 067$$

$$s = 16, 457$$

$$t = \frac{| 28, 056 + 4, 778 |}{16,457} \sqrt{\frac{18}{2}} = 5,985$$

Cette valeur $t = 5,985$ dépasse sa limite théorique, $t_{0,95} = 2,040$ que l'on trouve dans les tables statistiques.

Avec une sécurité de 95 % ($= 0,95$) on peut affirmer que l'écart entre les deux moyennes x et y est significatif, autrement dit *l'ACP a pour effet une amélioration significative du rendement musculaire expérimenté sur l'ergomètre de Fleisch.*

D'après notre tableau, nous trouvons que *cette amélioration est de l'ordre de 26,2 % en moyenne.*

Etude de l'action de l'acide colamine-phosphorique sur le travail mental

Pour apprécier plus objectivement l'action de l'acide colamine-phosphorique sur l'effort physique, et savoir si, de même que les amphétamines, il n'agirait pas en stimulant le système nerveux central, plutôt que directement sur le métabolisme musculaire, nous avons examiné l'effet de l'ACP sur le système nerveux central.

A cet effet, nous avons eu recours à un test que *Lambers* a tiré, en le modifiant quelque peu, de la série de dix tests de *Pinter* et *Peterson* (Army mental tests, 1920). Il consiste à remplir 10 rangées de 20 cases numérotées par des signes convenus correspondant aux chiffres 1 à 9 (Fig. 1).



Nous avons soumis à cette épreuve 15 hommes âgés de 23 à 42 ans. Deux essais préliminaires ont été faits à deux heures d'intervalle, pour atténuer autant que possible l'influence de l'accoutumance.

Après une journée d'intervalle au moins, nous avons refait un troisième test suivi d'un quatrième une demi-heure plus tard.

Cette fois-ci, comme lors de l'expérience à la bicyclette ergométrique, les sujets reçurent immédiatement après le premier test, à titre de placebo, 2 cc. de sérum physiologique par voie intramusculaire.

La même expérience fut pratiquée un à deux jours plus tard, mais cette fois on injecta, immédiatement après le test, de l'acide colamine-phosphorique au lieu de sérum physiologique.

TEST PSYCHOTECHNIQUE

TABEAU II

Sujet	Néant		Placebo		Acide colamine-phosphor.	
	Avant	Après	Diff.	Avant	Après	Diff.
MDP						
GO	6'53"	5'30"	—23"	5'50"	5'15"	—35"
FP	7'45"	6'25"	—80"	5'00"	4'40"	—20"
FA	7'18"	6'17"	—61"	5'65"	5'25"	—40"
RI	6'45"	6'21"	—24"	5'45"	5'20"	—25"
SC	6'40"	5'10"	—90"	6'30"	5'30"	—60"
KA	9'45"	7'40"	—120"	6'50"	5'15"	—95"
BA	7'05"	6'13"	—52"	7'30"	6'10"	—80"
WE	7'25"	6'00"	—85"	4'35"	4'20"	—15"
BL	4'50"	3'45"	—65"	7'00"	4'55"	—125"
FEP	6'00"	4'25"	—95"	3'45"	3'55"	+10"
LU	7'40"	7'25"	—15"	4'35"	4'20"	—15"
BE	8'45"	6'55"	—110"	7'30"	6'50"	—40"
CO	6'50"	5'30"	—20"	7'00"	6'20"	—40"
FE	7'50"	5'55"	—55"	6'20"	5'30"	—50"
				4'55"	5'30"	—25"
				5'25"	4'45"	—40"
				4'35"	4'35"	0
				5'50"	5'15"	—35"
				6'30"	5'40"	—50"
				6'00"	5'45"	—15"
				7'00"	6'10"	—50"
				7'15"	6'30"	—45"
				4'15"	4'05"	—10"
				4'45"	4'45"	0
				3'35"	3'35"	0
				4'35"	4'25"	—10"
				7'28"	6'45"	—45"
				6'10"	5'30"	—40"
				5'25"	5'00"	—25"
				4'55"	5'30"	—25"

Résultats

Les résultats obtenus ne permettent pas, à notre avis, de démontrer une action positive de l'ACP sur les réactions psychomotrices ; les améliorations obtenues lors de l'essai avec l'ACP ne sont, en effet, pas plus grandes que celles observées lors de l'épreuve précédente avec le placebo. Elles sont au contraire plus petites, mais cela est dû au fait que l'on ne peut éliminer l'influence de l'accoutumance au test lors des essais successifs.

Analyse statistique

Un test de t , semblable à celui de l'ergométrie, a été appliqué aux résultats obtenus par le test psychotechnique.

Pour éliminer autant que possible l'effet de l'accoutumance, nous avons basé notre analyse sur les différences

$$d_i = x_i - y_i \quad (i = 1 \text{ à } 15)$$

x_i désignant les valeurs obtenues après injection d'ACP et y celles obtenues après injection du placebo.

Les résultats se calculent d'après la formule :

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{N}$$

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^N d_i}{N} = 3,000$$

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (d_i - \bar{d})^2}{(N - 1)}} = 25,829$$

$$N = 15$$

$$t = 0,450$$

$$t_{0,95} = 2,15$$

La valeur $t = 0,450$ ne dépasse pas sa limite théorique $t_{0,95} = 2,15$, cela signifie qu'en moyenne les valeurs obtenues après injection

d'ACP ne diffèrent que fortuitement des résultats obtenus après injection du placebo. *Il ne semble donc pas à première vue que l'ACP ait une influence sur les réactions psychomotrices, expérimentées au moyen du test de Pinter et Peterson.*

Etude de la toxicité de l'acide colamine-phosphorique

D'après les recherches d'*Ansell et Dawson*, l'acide colamine-phosphorique (ou éthanolamine- o -phosphorique) est une composante normale du tissu cérébral, synthétisé par ce dernier. Il jouerait un rôle dans la synthèse des phosphatiques contenues dans le cerveau, mais sa fonction physiologique dans le système nerveux n'a pas encore été bien élucidée. Il se trouve dans le milieu intérieur de l'organisme humain.

Pour étudier sa toxicité éventuelle, nous avons administré par voie intra-péritonéale à 17 souris, pesant 20 gr. en moyenne, une dose de 1 cc. (= 5 mg.) d'ACP par souris. L'autopsie ne révéla aucune lésion organique consécutive à cette injection. Cette dose représente relativement au poids de l'homme une quantité de 35 gr., donc 1000 fois supérieure à celle que nous avons donnée à nos sujets.

* * *

Discussion

L'ACP détermine donc chez la plupart des sujets une amélioration plus ou moins prononcée du rendement ergométrique. Un seul d'entre eux ne semble pas réagir à l'administration de la préparation phosphorée.

Cette amélioration oscille entre 10 % et 57 %, avec une moyenne de 25 %.

L'amélioration du rendement ne saurait être attribuée ni à l'action du simple exercice, ni à une influence psychique (suggestive) ; en effet, l'amélioration obtenue par la simple répétition de l'exercice après une interruption d'une demi-heure (colonne C du tableau I) et ceux enregistrés après administration du placebo (colonne F du tableau I), parlent contre cette interprétation. Les

deux différences sont très variables, tantôt positives, tantôt négatives, parfois assez marquées, voire le plus souvent faibles. Il faut en conclure que l'influence de l'entraînement et celle de la suggestion est individuelle et généralement très légère.

C'est donc à une action directe et indirecte sur l'intensité et la durée de l'action musculaire, à une dynamisation des muscles, à une stimulation des centres et des nerfs moteurs qu'il faut attribuer l'amélioration constatée à l'examen ergométrique.

Nous soulignons bien cette double action sur les muscles et sur le système nerveux. L'acide phosphorique est une constituante normale de tous les deux systèmes, un catalyseur et un tonique neuromusculaire, et, d'autre part, comme nous venons de le rappeler, l'ACP est aussi présent dans le cerveau.

Ces résultats positifs contrastent avec ceux de l'examen psychologique, qui semble prouver que l'ACP n'influence guère l'activité mentale.

* * *

Conclusions

Nous avons étudié à l'aide d'un test physiologique et psychologique l'action physique et mentale d'une préparation nouvelle, l'acide colamine-phosphorique (ACP), synthétisée à Genève par le Professeur *Cherbulliez*.

Pour mettre en évidence l'effet de l'ACP sur le travail musculaire, 18 volontaires bien portants, âgés de 22 à 42 ans, ont pédalé sur une bicyclette ergométrique de Fleisch. On a enregistré l'effort fourni en mesurant le temps pendant lequel les sujets pouvaient pédaler en suivant le rythme d'un métronome.

Les hommes passèrent par trois épreuves comprenant chacune deux essais séparés d'une demi-heure. La première fois ils ne reçurent rien ; la seconde fois, à titre de placebo, 2 cc. de sérum physiologique injectés par voie intra-musculaire dans le deltoïde et la troisième fois 20 mg. d'ACP injectés au même endroit.

Tandis que, sans médicament et avec placebo, la durée du travail musculaire fourni à l'ergomètre de Fleisch n'augmentait que peu ou pas du tout, parfois même diminuait, l'administration d'ACP déterminait, chez la plupart des sujets, une nette amélioration.

Il semble donc que l'acide colamine-phosphorique intensifie l'effort musculaire et en prolonge la durée. On pourra l'administrer dans tous les cas où il faudra fournir un effort physique intense et passager.

En revanche, l'ACP n'améliore guère l'activité mentale, comme le prouvent les résultats d'un test psychologique (test de *Pinter* et *Peterson*) appliqué chez les sujets avant et après l'administration de la préparation.

On peut donc admettre que l'amélioration du rendement ergométrique après administration d'ACP n'est pas dû à une stimulation du système nerveux central, comme c'est le cas pour l'amphétamine, par exemple, mais bien à une action directe sur le métabolisme neuromusculaire. *Il s'agit ici non pas d'un dopant, mais d'un tonique.*

BIBLIOGRAPHIE

- ANSELL, G. B. et R. M. C. DAWSON. — Ethanolamine- o- phosphor acid in rat brain. *Biochem. J.* 50, 1952, p. 241-46.
- BEATHIE, F. et H. MILROY. — The role of phosphates in carbohydrate metabolism in skeletal muscle. *J. of Physiol.*, 62, 1926, p. 174-91.
- DAVENPORT, H. A. DIXON et S. W. RAWSON. — Muscle phosphorus. The distribution of acid-soluble phosphore compounds during parathyroid tetany. *J. of biol. Chem.*, 83, 1929, p. 741-46.
- EMBDEN, G., E. GRAFE et E. SCHMITZ. — Ueber Steigerung der Leistungsfähigkeit durch Phosphatzufuhr. *Hippe-Seiler's Zeitschr.* 113, 1921, p. 67-107.
- FERDMAN D. et O. FEINSCHMIDT. — Ueber den Umsatz der Adenosin-triphosphorsäure im Muskel. *Biochem. Ztschr.* 277, 1935, p. 203-9.
- HERXHEIMER, H. — Zur Wirkung von primären Natrium-phosphat auf die körperliche Leistungsfähigkeit. *Klin. Wschr* 1, 1922, p. 480-3.
- HINSBERG, K. — Ueber den Einfluss von Phosphat auf dem Sauerstoffverbrauch bei der Arbeit. *Ztschr. f. ges. Med.* 59, 1928, p. 262-9.
- KALCKAR, *Chem. Review*, 28 71-178 (1941).
- KARPOVITCH, P. V. — *Physiology of muscular Activity.* W. B. Saunders Cie., Philadelphia et London, 1953.
- KELLER, W. E. — Die Beziehung der Phosphorsäure zur Therapie und Prüfung neuer organischer Phosphor-Präparate. *Praxis* 30, 1941, p. 331-33.
- KOSHLAND, D. E., Z. BINDENSTEIN et KOWALSKY. — Adenosine triphosphoric acid and muscular activity. *J. of Biol. Chem.*, 211, 1954, p. 279-87.
- LENHARTZ, E. — Die chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion. *Ergebn. der Physiol.* 35, 1933, p. 874-964.
- MAEHLER H., OLMSTEDT et W. M. SIMPSON. — Hydrolysis of phosphocreatine and lactic acid production in frog muscle. *Amer. J. of Physiol.* 91, 1929, p. 362-3.
- MARBE, K. — Ueber die vermeintliche Leistungssteigerung durch Recreasal und Natrium-bicarbonat. *Arch. f. exp. Pathol et Pharm.*, 167, 1932, p. 404-12.

- MARTIN-DU PAN, R. — L'augmentation de la capacité de l'effort physique par un composé organique du phosphore. *Praxis* 32, 1943, p. 3-7.
- MARTIN-DU PAN, R. — Que penser de la pervitine ? *Rev. méd. de la S. rom.*, 44, 1944, p. 872-86.
- MEYERHOF, O., P. OHLMEYER, W. GENTNER et M. MAYER-LEIBNITZ. — Studium der Zwischenreaktion der Glykolyse mit Hilfe radioaktivem Phosphor. *Biochem. Ztschr.* 298, 1938, p. 396-411.
- v. MURALT, A. — Zusammenhänge zwischen der physikalischen und chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion. *Ergeb. der Physiol.* 37, 1935, p. 406-91.
- OLMSTEDT, J. M. et H. S. COULTHARD. — The effect of low glycogen content on the fatigue curve and on lactic acid formation in excised muscle. *Amer. J. Physiol.* 84, 1928, p. 610-7.
- RIABUSCHINSKY, N. P. — Einfluss der Darreichung von Phosphaten per os auf die Arbeitsfähigkeit und den Gaswechsel. *Ztschr. für ges. exper. Med.* 72, 1930, p. 20-31.
- SAUSER-HALL, P. — L'emploi du C-Phos dans les troupes d'élite. *Schw. Med. Wschr.* 23, 1942, p. 197-99.
- STATION, W. M. — The influence of soy lecithin on muscular strength. *Research Quart.* 22, 1951, p. 201-6.
- SZAKALL, A. — Ueber der Phosphatstoffwechsel bei Muskularbeit. *Arbeitsphysiol.* 8, 1934, p. 316-334.
-

